

**U. PORTO**



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR  
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

# **A SEGURANÇA DA APROTININA NA CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

**Revisão sistemática e meta-análise**

**Joana da Silva Fernandes**

**Orientadora**

**Dra. Paula Alexandra Pinto Ribeiro de Sá**

**Afiliação**

**Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar**

**Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228**

**405-313 Porto**

Porto 2017

## **Agradecimentos**

À minha orientadora, Dra. Paula Sá, expresso o meu sentido e profundo agradecimento pela sua total disponibilidade, apoio e o seu incansável incentivo desde o primeiro dia. Agradeço também a sua amabilidade, simpatia e a sua contagiante boa disposição. Foi um grande privilégio trabalhar com alguém que tanto admiro e espero, num futuro próximo, ter outras oportunidades de o voltar a fazer.

À Dra. Joana Dias, deixo o meu sincero agradecimento pela colaboração e disponibilidade que foram cruciais para a elaboração da análise estatística desta tese.

Ao meu namorado, João, um agradecimento especial pelo amor, pela força e por ser sempre o primeiro a valorizar o meu trabalho. Palavras não chegam para agradecer todo o apoio incondicional nos sucessos, dúvidas e desânimos.

Às minhas amigas, um muito obrigada pela amizade e companheirismo ao longo destes anos.

Por ultimo, não posso deixar de agradecer à minha família, que foi o meu pilar durante estes seis anos, incentivando-me diariamente a lutar pelos meus objetivos. Obrigada por acreditarem sempre em mim acima de tudo.

A eles dedico todo este trabalho.

<b>ÍNDICE</b>	
<b>RESUMO</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	2
<b>ABREVIATURAS</b> .....	3
<b>ESTADO DE ARTE</b> .....	4
<b>OBJETIVOS</b> .....	6
<b>MÉTODOS</b> .....	6
<b>Critérios de seleção</b> .....	6
<b>Métodos de pesquisa para identificar os estudos</b> .....	6
<b>Análise estatística</b> .....	8
<b>RESULTADOS</b> .....	8
<b>Tabelas de extração de dados</b> .....	9
<b>Segurança da aprotinina</b> .....	15
Mortalidade .....	15
Enfarte agudo do miocárdio .....	15
Disfunção renal .....	16
Acidente vascular cerebral .....	17
<b>DISCUSSÃO</b> .....	18
<b>Mortalidade</b> .....	18
<b>Enfarte Agudo do Miocárdio</b> .....	19
<b>Disfunção renal</b> .....	20
<b>Acidente vascular cerebral</b> .....	20
<b>Limitações</b> .....	21
<b>CONCLUSÕES</b> .....	21
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	22
<b>ANEXO 1</b> .....	25

## **RESUMO**

### **Estado de arte**

Os fármacos antifibrinolíticos, nomeadamente a aprotinina, são de extrema importância na cirurgia cardíaca. Estes são usados com o objetivo de diminuir as perdas hemáticas e a necessidade de transfusões sanguíneas. Contudo, nos últimos anos, a segurança e eficácia da aprotinina foi questionada. Em 2007 foi suspensa pela *European Commission* na sequência de quatro estudos observacionais e um Estudo Randomizado Controlado que identificavam a aprotinina como estando associada a um aumento da mortalidade. Em 2012, foi reintroduzida pela Agência Europeia de Medicamentos especificamente para cirurgia de revascularização do miocárdio isolada.

### **Objetivo**

Avaliar a segurança da aprotinina na cirurgia de revascularização do miocárdio para os efeitos adversos oclusão vascular, disfunção renal e mortalidade.

### **Tipo de estudo**

Revisão sistemática e meta-análise.

### **Métodos de pesquisa**

Bases de dados da *Medline*, *Scopus* e *Cochrane Library*.

### **Seleção dos estudos**

Estudos randomizados controlados, em que se comparou a aprotinina com placebo ou outros antifibrinolíticos na cirurgia de revascularização do miocárdio isolada.

### **Análise estatística**

Revisão sistemática da literatura com meta-análise para comparar a ocorrência de efeitos adversos com o uso dos diferentes tratamentos, tendo sido estimados *odds ratios* (OR) e respetivos intervalos de confiança de 95% (IC95%).

### **Resultados**

Dezassete artigos foram elegíveis de um total 577 artigos. Não se observaram diferenças estaticamente significativas quando se compararam a ocorrência de efeitos da aprotinina na mortalidade (OR=1.15, IC95%=0.73-1.83) e na ocorrência de enfarte agudo do miocárdio (OR=1.00, IC95%=0.69-1.45) com os outros grupos de tratamento. A aprotinina revelou ser protetora na ocorrência de acidente vascular cerebral quando comparada com os outros grupos de tratamento (OR=0.32, IC95%=0.14-0.76) ao contrário do observado na disfunção renal, que revelou ser prejudicial (OR=1.84, IC95%=1.10-3.08).

### **Conclusão**

Apesar dos resultados da meta-análise realizada neste estudo apontarem para um efeito protetor da aprotinina no acidente vascular cerebral, as preocupações relativas à sua segurança ainda permanecem, devendo o seu uso ser ponderado.

## **Palavras-chave**

*Aprotinin, Antifibrinolytic therapy, cardiac surgery, coronary-artery-bypass grafting.*

## **ABSTRACT**

### **State of art**

*Antifibrinolytic drugs, namely aprotinin, are extremely important in cardiac surgery. They are used with the purpose of reducing blood loss and the need for blood transfusions. However, in recent years, the safety and efficacy of aprotinin has been questioned. In 2007 it was suspended by the European Commission following four observational studies and a Controlled Randomized Study that identified aprotinin as being associated with increased mortality. In 2012, it was reintroduced by the European Medicines Agency specifically for isolated myocardial revascularization surgery.*

### **Objective**

*To assess the safety of aprotinin in myocardial revascularization surgery for adverse effects such as vascular occlusion, renal dysfunction and mortality.*

### **Type of study**

*Systematic review and meta-analysis*

### **Search methods**

*Medline, Scopus, and Cochrane Library databases.*

### **Selection of studies**

*Controlled Randomized Studies, comparing aprotinin with placebo or other antifibrinolytics in isolated myocardial revascularization surgery.*

### **Statistic**

*Meta-analysis to compare the different treatments, and odds ratios (OR) were estimated with a 95% confidence interval (95% CI).*

### **Results**

*Seventeen articles were illegible from 577. No significant statistical differences were observed when comparing the effects of aprotinin on mortality (OR=1.15, 95%CI=0.73-1.83) and on the occurrence of acute myocardial infarction (OR = 1.00, 95%CI=0.69-1.45) with the other treatment groups. Aprotinin was found to be protective against stroke in comparison with other treatment groups (OR=0.32, 95%CI=0.14-0.76) as opposed to renal dysfunction, for which it was found to be detrimental (OR=1.84, 95%CI=1.10-3.08).*

### **Conclusion**

*Although this meta-analysis points to a protective effect of aprotinin on stroke, concerns regarding its safety remain, and its use should be weighed.*

### **Key words**

*Aprotinin, Antifibrinolytic therapy, cardiac surgery, coronary-artery-bypass grafting.*

## **ABREVIATURAS**

### **A**

AEAC	Ácido épsilon-aminocapróico
AEM	Agência Europeia de Medicamentos
AT	Ácido tranexâmico
AVC	Acidente vascular cerebral

### **B**

BART	<i>Blood conservation using antifibrinolytics in a randomized trial</i>
β-NAG	beta-N-acetilglucosaminidase

### **C**

CEC	Circulação extracorporeal
CK-MB	Isoenzima MB da creatina quinase
CK	Creatinina quinase
CRM	Cirurgia de revascularização do miocárdio

### **D**

DR	Disfunção renal
----	-----------------

### **E**

EAM	Enfarte agudo do miocárdio
ECG	Electrocardiograma
ECR	Estudo controlado randomizado

### **I**

IC	Intervalo de confiança
----	------------------------

### **R**

RAP-1	Recetores ativados por protesases
-------	-----------------------------------

### **T**

TC	Tomografia computadorizada
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada

### **O**

OR	<i>Odds ratio</i>
----	-------------------

## ESTADO DE ARTE

Os agentes antifibrinolíticos são de grande importância no contexto de cirurgia cardíaca de alto risco, como re-esternotomia, substituição valvular múltipla, procedimento do arco aórtico e aorta ascendente, cirurgia emergente. Na cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), a hemorragia severa, a transfusão sanguínea maciça e as complicações no pós-operatório são uma realidade (Koster, Faraoni et al. 2015). Cerca de 50-60% dos doentes submetidos a cirurgia cardíaca são transfundidos no peri-operatório (Dhir 2013).

A hemorragia e a consequente transfusão de glóbulos vermelhos, bem como o próprio trauma e as técnicas cirúrgicas, podem levar a uma coagulopatia significativa. A evidência mostra que a transfusão peri-operatória é nociva (Karkouti, Beattie et al. 2006) e expõe o doente a certos riscos, como a reação alérgica, urticária, febre, reação transfusional hemolítica aguda ou tardia, sobrecarga de volume, lesão aguda pulmonar, infecção, doença do enxerto-versus-hospedeiro (Pagano, Howell et al. 2008, Ortmann, Besser et al. 2013). Além de estarem fortemente associadas a um aumento da morbidade e mortalidade, também são responsáveis por um aumento do tempo de internamento e, conseqüentemente, dos custos hospitalares (Dhir 2013). *Murphy et al* avaliaram retrospectivamente 8724 doentes submetidos a cirurgia cardíaca e demonstraram que a quantidade de glóbulos vermelhos transfundidos é um fator independente de mau prognóstico (Murphy, Reeves et al. 2007).

Até meados da década de 1980, as estratégias farmacológicas mais utilizadas para reduzir hemorragia peri-operatória consistia na utilização de desmopressina e prostaciclina, com resultados pouco efetivos (Salzman, Weinstein et al. 1986). Atualmente, os antifibrinolíticos são a pedra angular no manuseamento da hemorragia no intraoperatório (segundo pilar do *Patient Blood Management*) (Dhir 2013). Estes fármacos são utilizados profilaticamente com o objetivo de diminuir a fibrinólise, reduzir a hemorragia e, conseqüente transfusões alogénicas (Koster, Faraoni et al. 2015). Duas classes de fármacos são usadas com este objetivo: os análogos da lisina - o ácido épsilon-aminocapróico (AEAC) e o ácido tranexâmico (AT) - e os inibidores da serina-protease - aprotinina (Mangano, Tudor et al. 2006).

A eficácia destes fármacos tem sido exaustivamente estudada. Questões relacionadas com os possíveis efeitos adversos têm sido levantadas (Henry, Carless et al. 2011).

### **Aprotinina**

A aprotinina é um agente antifibrinolítico, inibidor da serina-protease, que estruturalmente se assemelha ao inibidor da via do fator tecidual (Koster, Faraoni et al. 2015). O seu efeito antifibrinolítico tem duas vertentes: inibição direta da plasmina e indireta através da inibição da calicreína (Westaby 1993). Além de inibir a via intrínseca da cascata da coagulação através da

inibição da ativação do fator XII, a aprotinina revela também um grande efeito antifibrinolítico através da inibição da plasmina (Koster and Schirmer 2011).

A aprotinina tem também importância na função plaquetária: (a) estabiliza a membrana plaquetária ao inibir as proteases serina (plasmina e calicreína), (b) preserva os recetores plaquetários glicoproteína Ib, IIb, IIIa e (c) inibe a ativação plaquetária provocada pela trombina nos recetores RAP-1 (receptores activados por proteases) das plaquetas (Poullis, Landis et al. 2001)

Royston e colaboradores, em 1987, num estudo controlado randomizado (ECR), demonstraram uma redução dramaticamente significativa da perda de sangue e da necessidade de transfusão com uso da aprotinina na cirurgia cardíaca aberta. Posteriormente surgiram vários artigos reforçando o uso da aprotinina na redução da hemorragia peri-operatória na cirurgia cardíaca (McMullan and Alston 2013).

Em 1993, a aprotinina foi aprovada pela *Food and Drug Administration* para o uso na cirurgia cardíaca, com o objetivo de reduzir a perda hemática (Shaw, Stafford-Smith et al. 2008). Com base nos resultados de numerosos estudos, a aprotinina foi considerada o agente mais eficaz na redução da hemorragia peri-operatória, transfusões e das taxas de reintervenção cirúrgica (Koster and Schirmer 2011).

Desde 2005 estudos observacionais retrospectivos demonstraram um aumento da incidência de efeitos adversos, tais como complicações cardiovasculares, cerebrovasculares, falência renal e aumento da mortalidade associados à administração da aprotinina na cirurgia cardíaca (Fergusson, Hebert et al. 2008, Koster and Schirmer 2011, Koster, Faraoni et al. 2015). Com base nestes factos, iniciou-se uma grande discussão e controvérsia relativamente à segurança e eficácia quanto ao uso deste fármaco (Koster and Schirmer 2011).

Em 2007, *Blood conservation using Antifibrinolytics in a Randomized Trial* (BART), um estudo prospetivo efetuado em doentes de elevado risco submetidos a cirurgia cardíaca, demonstrou um aumento da mortalidade associada à aprotinina (6% aos 30 dias) comparando com outros análogos de lisina (3,9% para AT e 4% AEAC) (Royston 2015). Na sequência, a aprotinina foi retirada do mercado.

Em 2011, a *Health Canada* tomou a iniciativa de rever o estudo BART, após ter sido relatado uma série de limitações no desenho do estudo. A análise do estudo revelou que não poderia ser usado de forma confiável para avaliar o risco-benefício deste fármaco. Assim, esta revisão demonstrou que os benefícios da aprotinina superavam os riscos quando utilizada em doentes submetidos a CRM e as evidências não sugeriam um risco superior de mortalidade neste contexto (McMullan and Alston 2013).

Em fevereiro de 2012, a Agência Europeia de Medicamentos (AEM) lança um comunicado indicando que os benefícios da aprotinina são realmente superiores aos riscos em doentes



submetidos a CRM isolada e recomendou à União Europeia que a suspensão da licença nesse contexto fosse anulada (McMullan and Alston 2013).

## **OBJETIVOS**

Avaliar a segurança da aprotinina na CRM para os efeitos adversos oclusão vascular, disfunção renal e mortalidade

## **MÉTODOS**

### **Critérios de seleção**

#### **Tipo de estudo**

Incluímos ECR que avaliaram a segurança da aprotinina na CRM comparando com o placebo ou outros antifibrinolíticos. Excluímos todos os restantes tipos de estudos.

#### **Tipo de participantes**

Incluímos estudos que envolveram adultos (> 18 anos), sem restrição de género. Estudos em que apenas referem idade média (> 18 anos) foram também incluídos.

#### **Tipo de intervenção**

Incluímos todos os estudos que usaram a aprotinina como agente antifibrinolítico na CRM, quer em cirurgia programada ou emergente e reintervenções. Não houve restrições na dose de aprotinina.

#### **Resultados clínicos**

Estudos em que foram avaliados o risco de oclusão vascular (AVC e EAM), disfunção renal (DR) e mortalidade.

#### **Métodos de pesquisa para identificar os estudos**

A pesquisa não foi limitada por data ou *status* de publicação.

#### **Pesquisa eletrónica**

A pesquisa foi realizada até 30 de Agosto de 2016 nas bases de dados: *Medline* (1950 a Agosto de 2016), *Scopus* (1995 a Agosto de 2016) e *Cochrane Library* (1993 a Agosto 2016).

Não foram utilizados filtros na pesquisa.

A mesma estratégia de pesquisa foi utilizada para todas as bases de dados.

Termos usados na pesquisa:

#1 *Aprotinin*

#2 *Antifibrinolytic therapy*

#3 *Cardiac surgery*

#4 *Coronary-artery-bypass grafting*

#5 1 and 2 and (3 or 4)

As referências bibliográficas dos artigos selecionados foram também verificadas de forma a identificar estudos adicionais.

### **Seleção e análise dos estudos**

As etapas de avaliação da qualidade dos artigos e de extração das informações neles contidas, foram realizadas, de forma independente, por duas pesquisadoras e as discordâncias resolvidas por consenso.

Os estudos duplicados foram eliminados. Os abstracts dos restantes estudos foram lidos e excluídos todos os que não cumpriam os critérios de inclusão. Só foram aceites artigos redigidos em inglês. Os artigos científicos dos abstracts que suscitaram dúvidas foram lidos na íntegra. Destes foram excluídos os que não cumpriam os critérios para integração no estudo.

Critérios de exclusão:

- Artigos duplicados;
- Estudos que não estavam escritos em inglês;
- Estudos realizados em animais e crianças ( $\leq 18$  anos);
- Meta-análises, *case reports*, comentários, estudos retrospectivos, estudos prospetivos não randomizados, estudos observacionais;
- Estudos que não descreveram a mortalidade, disfunção renal ou oclusão vascular.

Para sumariar os detalhes dos estudos selecionados usou-se uma tabela de extração de dados. Os dados extraídos de cada estudo foram: tipo do estudo, número de participantes, dose da aprotinina, antifibrinolíticos de comparação e doses, o número de doentes de cada grupo de tratamento e placebo.

A qualidade metodológica dos artigos incluídos foi avaliada de acordo *JADAD et al., 1996*, que se baseia em três questões, diretamente relacionadas com a redução de vieses (validade interna). Todas as questões têm duas opções de resposta: sim ou não.

1.a - O estudo foi descrito como aleatório (uso de palavras como "randomizado", "aleatório", "randomização")?

1.b - O método foi adequado?

2.a - O estudo foi descrito como duplamente-cego?

2.b - O método foi adequado?

3 - Houve descrição das perdas e exclusões?

Cada questão (1, 2 e 3) recebe um ponto para cada resposta sim ou zero pontos para cada resposta não e dois pontos adicionais para métodos apropriados.

Os métodos de verificação dos efeitos adversos não foram padronizados entre os diferentes estudos, no entanto, dentro de cada estudo foram aplicados uniformemente.

### **Análise estatística**

Neste estudo utilizou-se o *odds ratio* (OR) como a medida de efeito. A meta-análise foi realizada considerando-se o modelo de efeitos aleatórios e utilizando o método de *DerSimonian e Laird*.

A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada usando a estatística  $I^2$ , proposta por *Higgins e Thompson*. Na meta-análise utilizou-se a função *metan* do programa estatístico *Stata* 14.

### **RESULTADOS**

Um total de 577 artigos potencialmente relevantes foi identificado através da pesquisa eletrónica, tendo-se posteriormente eliminado os que se encontravam duplicados (93 artigos). Dos 484 artigos, 34 cumpriram os critérios de inclusão e, por isso, foram selecionados para leitura integral. Após a sua leitura, 17 artigos foram incluídos para este estudo. A figura 1 representa o diagrama do processo de seleção dos estudos. Todos os estudos são randomizados controlados e foram publicados entre 1994 e 2012.

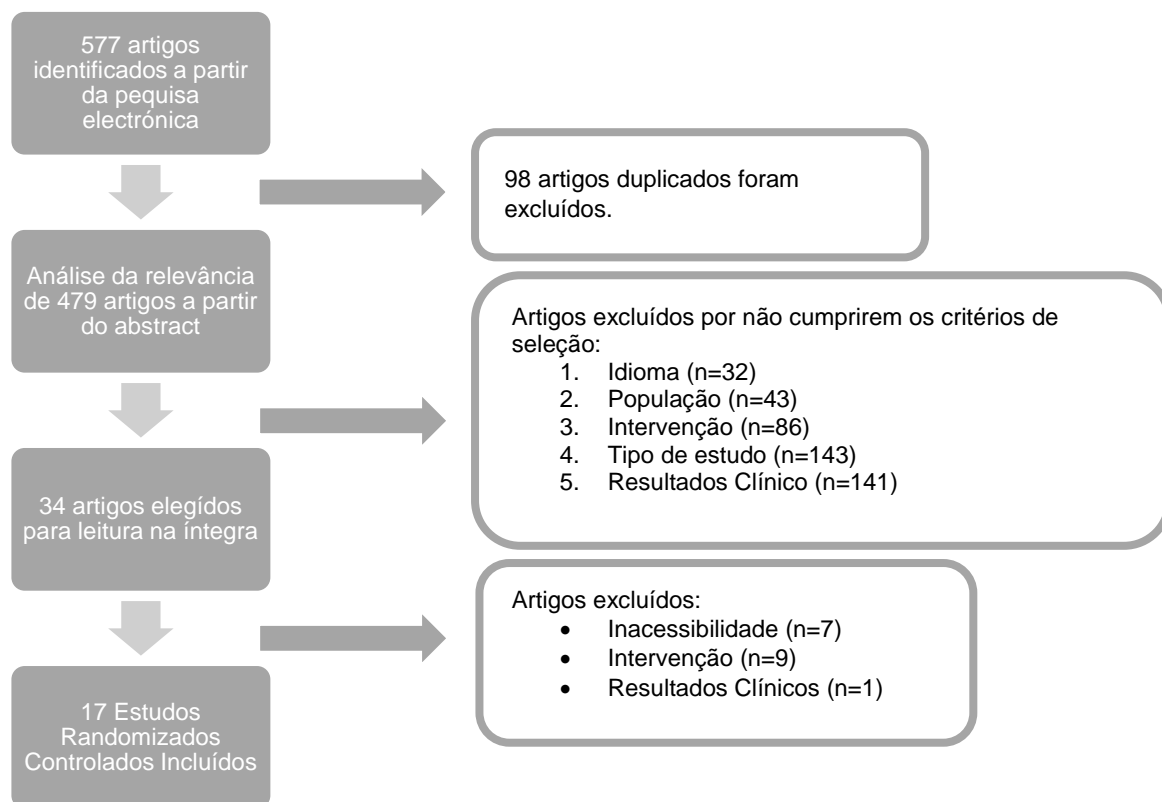


Figura 1 - Diagrama do processo de seleção dos estudos

## Tabelas de extração de dados

Os dados referentes aos artigos incluídos neste estudo são apresentados na forma de tabela com o propósito de simplificar a leitura e evidenciar as informações mais relevantes (tabela 1). As doses da aprotinina mencionadas na tabela 1 encontram-se descritas na tabela 2. Os resumos que complementam estas tabelas encontram-se no anexo 1.

Tabela 1 - Tabelas de extração de dados

	<i>Pranjal et al (2009)</i>
<b>Métodos</b>	Estudo prospetivo randomizado controlado, duplamente-cego
<b>Participantes</b>	75 doentes submetidos a CRM sem circulação extracorporeal (CEC)
<b>Intervenção</b>	Aprotinina (dose completa modificada), n=38 Controlo, n=37
<b>Resultados clínicos</b>	Enfarte agudo do miocárdio Acidente vascular cerebral Mortalidade Disfunção renal
<b>Qualidade</b>	3

	<i>Tomas et al (2005)</i>
<b>Métodos</b>	Estudo prospetivo randomizado controlado, duplamente-cego
<b>Participantes</b>	91 doentes submetidos a CRM sem CEC
<b>Intervenção</b>	Ácido tranexâmico (1g antes da cirurgia, seguido de 200mg/h em infusão contínua durante o procedimento), n=32 Aprotinina (baixa dose), n=29 Controlo, n=30
<b>Resultados clínicos</b>	Enfarte agudo do miocárdio Acidente vascular cerebral
<b>Qualidade</b>	5

	<i>Hekmat et al (2004)</i>
<b>Métodos</b>	Estudo prospetivo randomizado, duplamente cego
<b>Participantes</b>	118 adultos submetidos a CRM com CEC
<b>Intervenção</b>	Ácido tranexâmico (total de 2g), n=58 Aprotinina (dose completa), n=60
<b>Resultados clínicos</b>	Enfarte agudo do miocárdio Insuficiência renal Acidente vascular cerebral Mortalidade
<b>Qualidade</b>	4

	<i>Laub et al (1994)</i>
<b>Métodos</b>	Estudo prospetivo randomizado controlado, duplamente cego
<b>Participantes</b>	32 adultos submetidos a CRM com CEC
<b>Intervenção</b>	Aprotinina (dose completa), n=16 Controlo, n=16
<b>Resultados clínicos</b>	Enfarte agudo do miocárdio Disfunção renal
<b>Qualidade</b>	3

	<i>JH Lemmer Jr et al (1995)</i>
<b>Métodos</b>	Estudo prospetivo randomizado controlado, duplamente cego
<b>Participantes</b>	216 doentes submetidos a CRM com CEC
<b>Intervenção</b>	Aprotinina (dose completa), n=108 Controlo, n=108
<b>Resultados clínicos</b>	Disfunção renal

	Mortalidade
Qualidade	3

*JH Lemmer Jr et al (1996)*

Métodos	Estudo prospectivo randomizado controlado, duplamente cego
Participantes	704 doentes submetidos a CRM com CEC
Intervenção	Aprotinina (dose completa), n=173 Aprotinina (baixa dose), n=180 Aprotinina ( <i>pump-prime only</i> ), n=173 Controlo, n=178
Resultados clínicos	Mortalidade Disfunção renal Enfarte agudo do miocárdio Acidente vascular cerebral
Qualidade	3

*N Hayashida (1997)*

Métodos	Estudo prospectivo randomizado controlado, duplamente cego
Participantes	167 doentes submetidos a CRM com CEC
Intervenção	Aprotinina (dose mínima), n=55 Aprotinina (baixa dose), n=55 Controlo, n=57
Resultados clínicos	Disfunção renal Enfarte agudo do miocárdio Mortalidade
Qualidade	5

*W Dietrich (2008)*

Métodos	Estudo prospectivo randomizado, duplamente cego
Participantes	134 doentes submetidos a CRM com CEC
Intervenção	Ácido Tranexâmico (aproximadamente 6g), n=68 Aprotinina (dose completa), n=66
Resultados clínicos	Mortalidade Disfunção renal Enfarte agudo do miocárdio
Qualidade	4

	<i>Grant MC (2008)</i>
<b>Métodos</b>	Estudo prospectivo randomizado controlado, duplamente cego
<b>Participantes</b>	120 doentes submetidos a CRM sem CEC
<b>Intervenção</b>	Aprotinina (dose completa modificada), n=59 Controlo, n=61
<b>Resultados clínicos</b>	Disfunção renal Enfarte agudo do miocárdio Acidente vascular cerebral Mortalidade
<b>Qualidade</b>	5

	<i>JH Lemmer Jr (1994)</i>
<b>Métodos</b>	Estudo prospectivo randomizado controlado, duplamente cego
<b>Participantes</b>	196 doentes submetidos a CRM com CEC <ul style="list-style-type: none"> <li>• 151 CRM</li> <li>• 65 reintervenção de CRM</li> </ul>
<b>Intervenção</b>	CRM primária <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprotinina (dose completa), n=74</li> <li>• Controlo, n=67</li> </ul> CRM de reintervenção <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprotinina (dose completa), n=23</li> <li>• Controlo, n=32</li> </ul>
<b>Resultados clínicos</b>	Enfarte agudo do miocárdio Mortalidade Disfunção renal
<b>Qualidade</b>	3

	<i>PR Feindt (1995)</i>
<b>Métodos</b>	Estudo prospectivo randomizado controlado, duplamente cego
<b>Participantes</b>	20 doentes submetidos a CRM com CEC
<b>Intervenção</b>	Aprotinina (dose completa), n=10 Controlo, n=10
<b>Resultados clínicos</b>	Disfunção renal
<b>Qualidade</b>	3

	<i>JH Levy (1995)</i>
<b>Métodos</b>	Estudo prospectivo randomizado controlado, duplamente cego
<b>Participantes</b>	287 doentes submetidos a CRM com CEC

<b>Intervenção</b>	Aprotinina (dose completa), n=73 Aprotinina (baixa dose), n=70 Aprotinina ( <i>pump-prime only</i> ), n=72 Controlo, n=72
<b>Resultados clínicos</b>	Enfarte agudo do miocárdio Disfunção renal Acidente vascular cerebral Mortalidade
<b>Qualidade</b>	4

#### *DP Taggart (2003)*

<b>Métodos</b>	Estudo prospetivo randomizado controlado, duplamente cego
<b>Participantes</b>	70 doentes submetidos a CRM com CEC
<b>Intervenção</b>	Aprotinina (dose completa), n= 36 Controlo, n=34
<b>Resultados clínicos</b>	Disfunção renal Enfarte agudo do miocárdio
<b>Qualidade</b>	4

#### *A Faulí (2005)*

<b>Métodos</b>	Estudo prospetivo randomizado controlado, duplamente cego
<b>Participantes</b>	60 doentes submetidos a CRM com CEC
<b>Intervenção</b>	Aprotinina (dose mínima), n=20 Aprotinina (dose completa), n=20 Controlo, n=20
<b>Resultados clínicos</b>	Disfunção renal
<b>Qualidade</b>	3

#### *F Sabzi (2012)*

<b>Métodos</b>	Estudo prospetivo randomizado controlado, duplamente cego
<b>Participantes</b>	653 doentes submetidos a CRM com CEC
<b>Intervenção</b>	Aprotinina ( <i>pump prime only</i> ), n =273 Controlo, n=380
<b>Resultados clínicos</b>	Disfunção renal Enfarte agudo do miocárdio Acidente vascular cerebral Mortalidade
<b>Qualidade</b>	4



	<i>NMH Ghaffari (2011)</i>
Métodos	Estudo prospetivo randomizado controlado, duplamente cego
Participantes	150 doentes submetidos a CRM com CEC
Intervenção	Aprotinina (dose mínima), n=50 Ácido tranexâmico (1g adicionado ao circuito de <i>bypass</i> na solução de <i>priming</i> e 1g após descontinuação), n=50 Controlo, n=50
Resultados clínicos	Enfarte agudo do miocárdio Disfunção renal Acidente vascular cerebral Mortalidade
Qualidade	3

	<i>EL Alderman (1998)</i>
Métodos	Estudo prospetivo randomizado controlado, duplamente cego
Participantes	870 doentes submetidos a CRM com CEC
Intervenção	Aprotinina (dose completa), n=436 Controlo, n=434
Resultados clínicos	Enfarte agudo do miocárdio Mortalidade
Qualidade	4

Tabela 2 - Doses da aprotinina

Dose completa	2 milhões KIU de dose de carga (IV), seguido de infusão de $5 \times 10^5$ KIU/h (IV) e 2 milhões KIU adicionados ao circuito de <i>bypass</i> na solução de <i>priming</i> .
Baixas doses	1 milhão de dose de carga (IV), seguido de infusão de $2,5 \times 10^5$ KIU/h (IV) e 1 milhão KIU adicionados ao circuito de <i>bypass</i> na solução de <i>priming</i> . $3 \times 10^4$ KIU/Kg de aprotinina adicionados ao circuito de <i>bypass</i> na solução de <i>priming</i> , seguido de infusão contínua de $0,75 \times 10^4$ KIU/kg/h. (*)
<i>Pump prime only</i>	2 milhões KIU adicionados ao circuito de <i>bypass</i> na solução de <i>priming</i> .
Dose completa modificada	Dose teste de 10.000 KIU (IV), 2 milhões KIU por cateter central e 500.000 KIU/h (IV) até ao fim da cirurgia
Dose mínima	1 milhão KIU adicionado ao circuito de <i>bypass</i> na solução de <i>priming</i> .

(\*) Apenas válido para o artigo *N Hayashida, 1997*

## Segurança da aprotinina

### Mortalidade

Para avaliar a mortalidade, doze estudos foram incluídos nesta análise (3710 doentes). Documentou-se 67 óbitos no total de 2049 doentes que foram sujeitos à aprotinina (3,3%) e 44 óbitos nos outros grupos de tratamento (2,6%). De acordo com os dados expostos na figura 2, não se obteve resultados estatisticamente significativos (OR=1.15, IC95%=0.73-1.83) quando se comparou os efeitos na mortalidade com a aprotinina e os outros grupos de tratamento. A heterogeneidade entre os estudos foi 11.72 (d.f.=10)  $p=0.304$ .

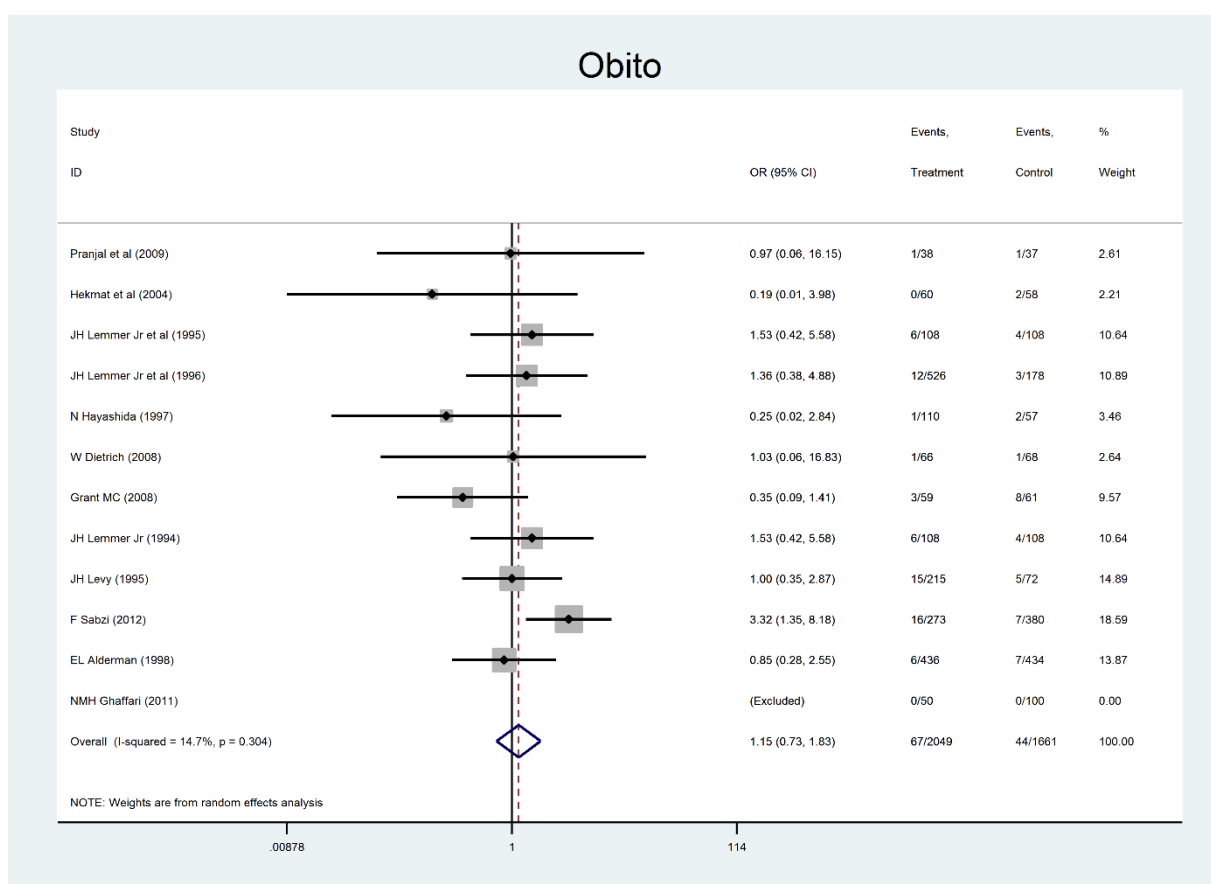


Figura 2 – Meta-análise da mortalidade

### Enfarte agudo do miocárdio

Para determinar o risco de EAM, 3434 doentes distribuídos por doze estudos foram incluídos nesta análise. Dos 1879 doentes que foram tratados com aprotinina, 100 tiveram um EAM como complicação (5.3%). Dos que aleatoriamente foram incluídos noutros grupos de tratamento, 70 sofreram um EAM (4.5%). De forma semelhante à mortalidade, não se verificou diferenças estatisticamente significativas quanto à ocorrência de enfarte agudo do miocárdio nos

grupos estudados (OR=1.00, IC 95%=0.69-1.45) (Figura 3). A heterogeneidade entre os estudos foi de 12.11 (d.f.=11) p=0.356.

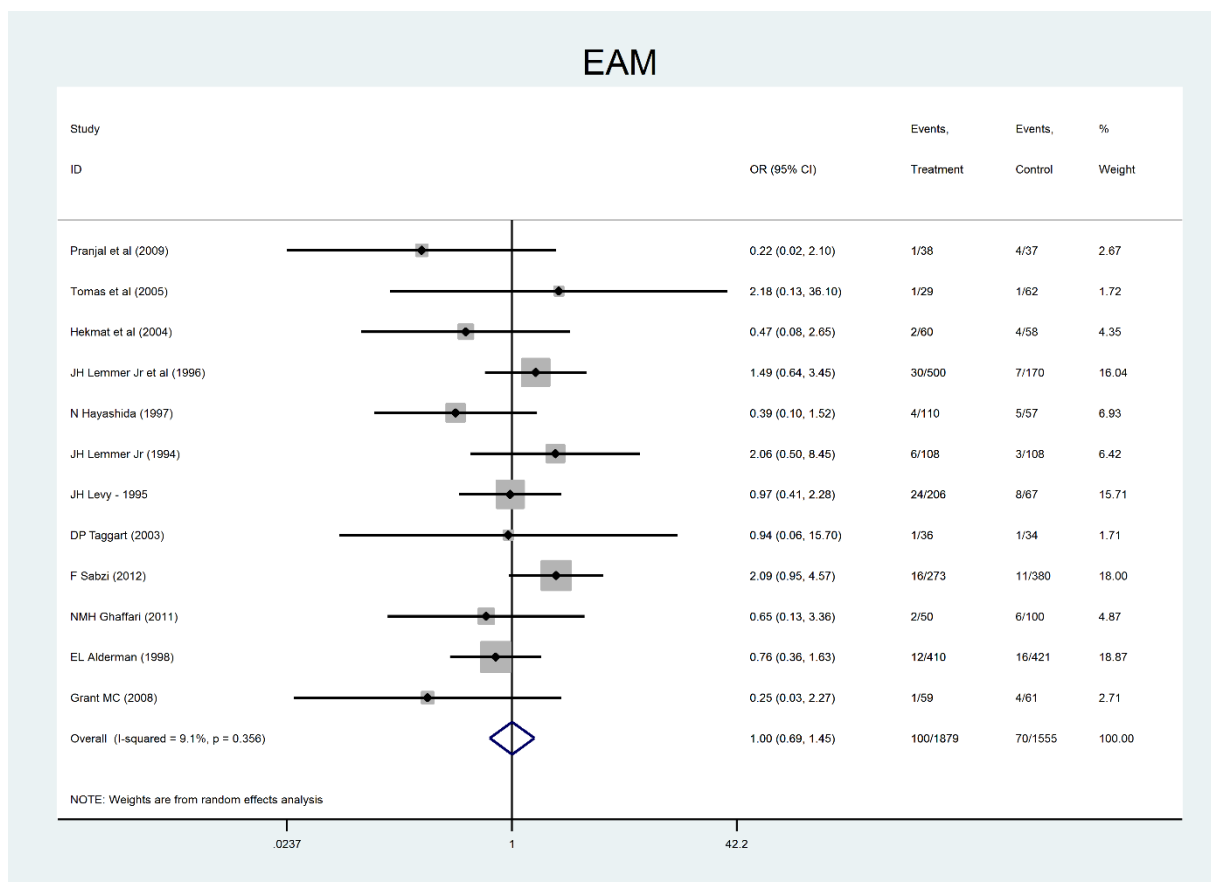


Figura 3 – Meta-análise EAM

### Disfunção renal

No total, 2276 doentes foram avaliados para o resultado clínico disfunção renal. Destes, 1305 doentes foram submetidos a aprotinina, tendo-se diagnosticado disfunção renal em 77 doentes (5.9%). Quanto aos doentes incluídos noutros grupos de tratamento, relatou-se 39 casos de disfunção renal (4.0%). Atendendo à figura 4, pode constatar-se que a aprotinina associa-se a um maior risco de falência renal quando comparada com os outros grupos de tratamento (OR=1.84, IC 95%= 1.10-3.08). A heterogeneidade entre os estudos foi de 7.55 (d.f.=6) p=0.273.

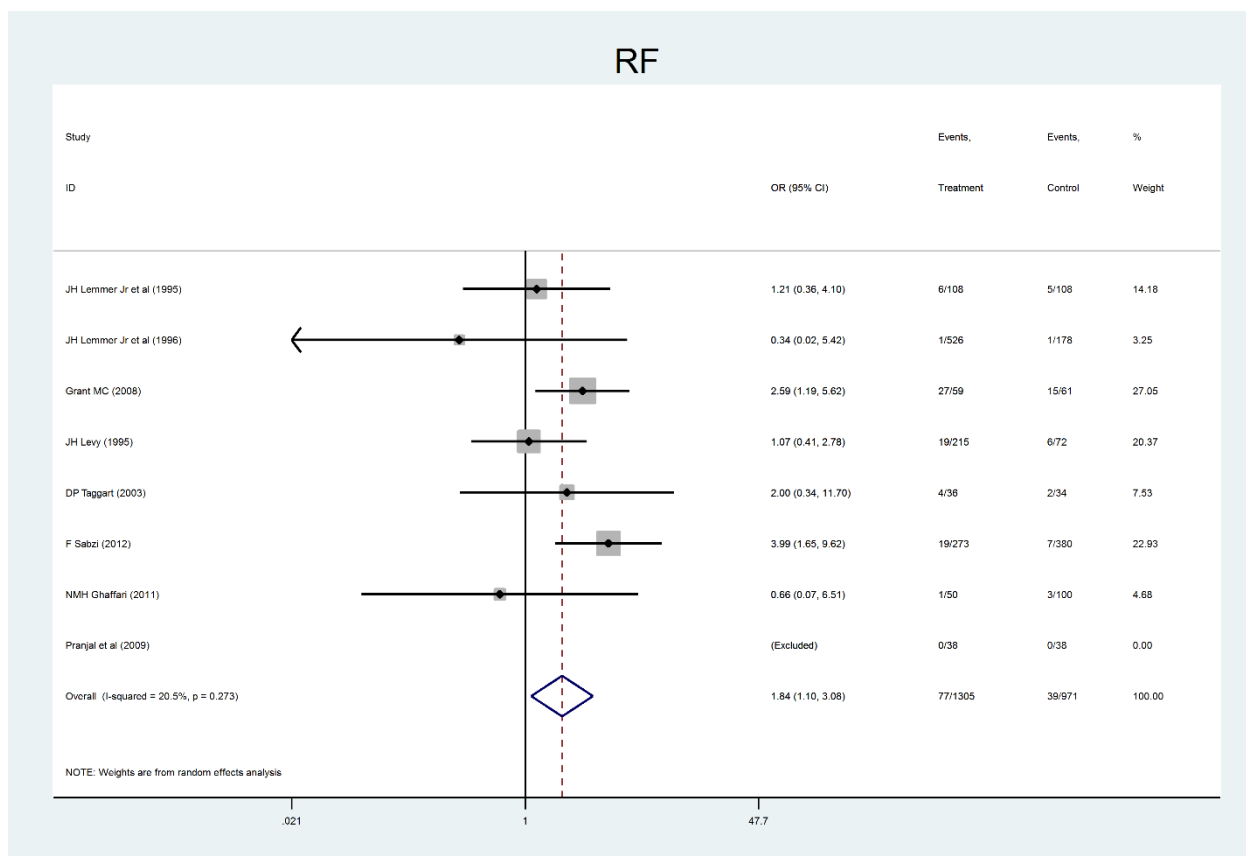


Figura 4 – Meta-análise da função renal

### Acidente vascular cerebral

Foram incluídos nesta análise 2198 doentes. A aprotinina foi utilizada como antifibrinolítico na cirurgia cardíaca em 1250 doentes, sendo que destes, 8 complicaram com um AVC (0.6%). Dos 948 doentes que integraram outros grupos de tratamento documentou-se 24 AVC (2.5%). A partir da figura 5 pode concluir-se que a aprotinina é protetora relativamente ao AVC quando comparada com os outros grupos de tratamento (OR=0.32, IC95%=0.14-0.76). A heterogeneidade entre os estudos foi de 4.93 (d.f.=5) p=0.424.

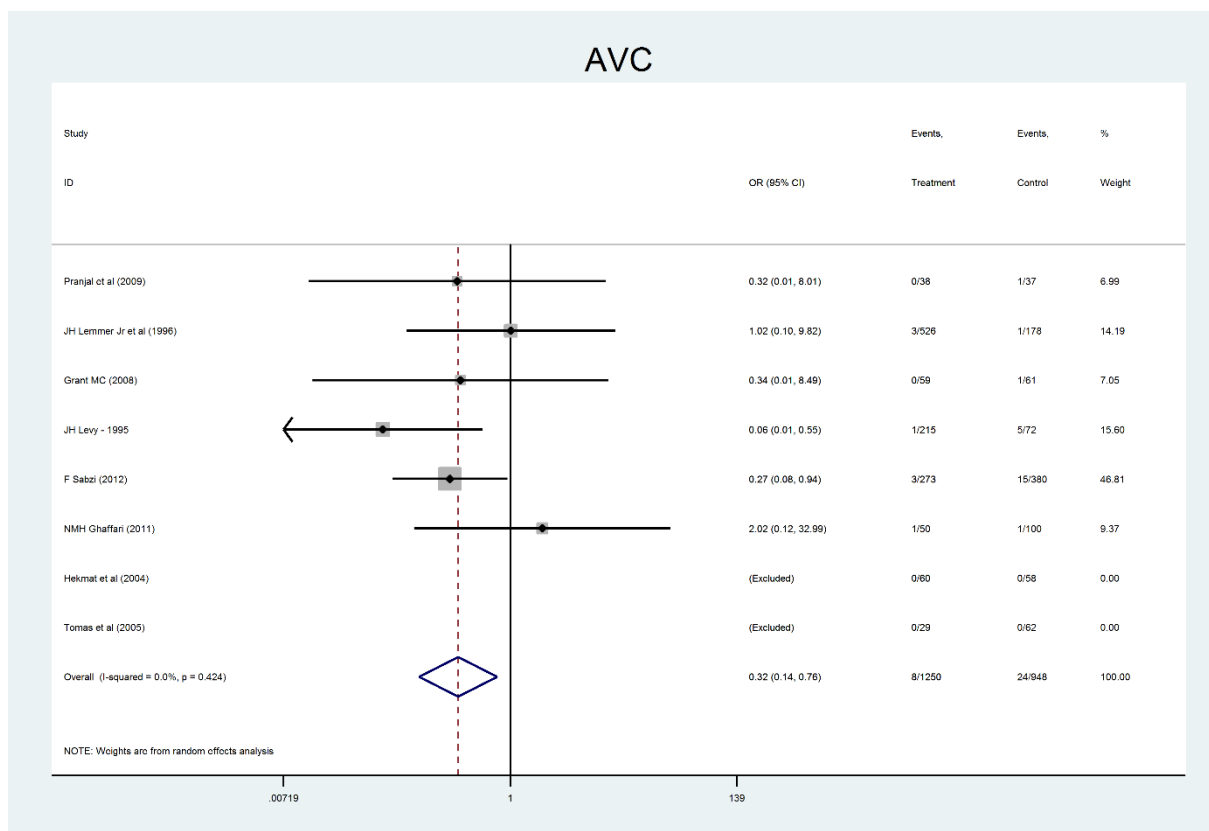


Figura 5 – Meta-análise AVC

## DISCUSSÃO

Os fármacos antifibrinolíticos podem ter alguns efeitos adversos inesperados, que muitas vezes não são avaliados. A maioria dos estudos são desenhados para quantificar apenas a hemorragia peri-operatória e a necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos, pelo que, esta questão ainda continua por esclarecer. Será que a aprotinina se associa a mais efeitos adversos do que os restantes antifibrinolíticos? Apesar de a sua suspensão ter sido revogada, este assunto permanece muito controverso.

### Mortalidade

Vários autores demonstraram em estudos observacionais haver uma associação entre a terapêutica com aprotinina e o aumento da mortalidade (Mangano, Tudor et al. 2006, Schneeweiss, Seeger et al. 2008, Shaw, Stafford-Smith et al. 2008, Riddell, Buth et al. 2013). Paralelamente, existem estudos que demonstram não haver qualquer alteração na mortalidade quando usada a aprotinina (Durand, Chavanon et al. 2006, Kristeller, Stahl et al. 2007, Van der Linden, Hardy et al. 2007, Lindvall, Sartipy et al. 2008, Maslow, Chaudrey et al. 2008, Mouton,

Finch et al. 2008, Pagano, Howell et al. 2008, Bittner, Lange et al. 2009, Jakobsen, Sondergaard et al. 2009, Koul, Ferraris et al. 2012, Marshall, Krampfl et al. 2012, Beckerman, Shopen et al. 2013).

Estes resultados estão de acordo com a presente meta-análise que não foi estatisticamente significativa ao comparar a mortalidade nos dois grupos de tratamento (OR=1.15, IC 95%= 0.73-1.83). Analogamente, cada estudo individualmente não foi significativo a demonstrar esta associação, com a exceção do estudo *Sabzi 2012*. Em oposição aos restantes, este estudo mostrou haver um aumento estatisticamente significativo na taxa de mortalidade quando utilizada a aprotinina (OR=3.32, IC95%=1.35-8.18).

Esta inomogeneidade de resultados poderá ser explicada pela aprotinina não ser uma variável independente para a mortalidade, dependendo de muitos outros fatores pré e pós hospitalares como a idade, comorbilidades, risco cirúrgico e complicações pós-operatórias (Van der Linden, Hardy et al. 2007, Martin, Wiesner et al. 2008, Maslow, Chaudrey et al. 2008, Pagano, Howell et al. 2008, Shaw, Stafford-Smith et al. 2008, Karkouti, Wijeyesundera et al. 2010).

### **Enfarte Agudo do Miocárdio**

Vários estudos têm associado a aprotinina à morbidade cardíaca, tendo sido por isso alvo de grandes investigações. Alguns estudos retrospectivos concluem não haver qualquer relação com o aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio (Durand, Chavanon et al. 2006, Kristeller, Stahl et al. 2007, Bittner, Lange et al. 2009, Jakobsen, Sondergaard et al. 2009, Karkouti, Wijeyesundera et al. 2010, Beckerman, Shopen et al. 2013), enquanto outros mostram que esta associação de facto existe (Mangano, Tudor et al. 2006, Martin, Wiesner et al. 2008). À semelhança dos primeiros, esta meta-análise também não foi conclusiva ao demonstrar uma associação da utilização da aprotinina e as taxas de EAM (OR=1.00, IC95%=0.69-1.45). De forma equivalente, ao examinar cada estudo isoladamente nenhum foi significativo a demonstrar qualquer associação. Deste modo, infere-se que, provavelmente, o aumento do risco de enfarte do miocárdio pode não depender somente da aprotinina mas também de outros fatores de risco (Van der Linden, Hardy et al. 2007). Outro ponto essencial em ter em consideração é que as definições de enfarte agudo do miocárdio utilizadas em cada estudo não foram uniformes, sendo um exemplo disto o estudo *JH Lemmer Jr 1994*. Neste estudo incluíram quatro categorias de enfarte agudo do miocárdio: 1- Enfarte do miocárdio definitivo; 2- Enfarte do miocárdio provável ou definitivo; 3- Enfarte do miocárdio possível, provável ou definitivo; 4- Ausência de enfarte do miocárdio. Para a presente meta-análise incluímos apenas a definição de enfarte definitivo.

### Disfunção renal

Vários estudos retrospectivos concluíram que a aprotinina está associada a um risco aumentado de insuficiência renal pós-operatória com ou sem necessidade terapia de substituição renal (Mangano, Tudor et al. 2006, Shaw, Stafford-Smith et al. 2008, Jakobsen, Sondergaard et al. 2009, Karkouti, Wijeyesundera et al. 2010, Schloss, Gulati et al. 2011). Alguns destes apontam para uma relação dose dependente destes efeitos (Mangano, Tudor et al. 2006), uma associação com a idade (Shaw, Stafford-Smith et al. 2008) ou mostram que este efeito adverso é menos frequente quando usada em doentes de alto risco (Karkouti, Wijeyesundera et al. 2010). No entanto, muitos revelaram não haver diferenças significativas entre os vários grupos de tratamento (Mangano, Tudor et al. 2006, Kristeller, Stahl et al. 2007, Lindvall, Sartipy et al. 2008, Martin, Wiesner et al. 2008, Mouton, Finch et al. 2008, Pagano, Howell et al. 2008).

Esta meta-análise revelou que a aprotinina está associada a um maior risco de disfunção renal em comparação com os restantes grupos de tratamento (OR=1.84, IC 95%= 1.10-3.08). Como se verifica na figura 4, os vários estudos que integraram esta análise têm diferentes pesos, pelo que poderão enviesar os resultados de alguma forma. Particularmente *Sabzi 2012*, que demonstrou de forma estatisticamente significativa não ser protetor (OR=3.99, IC 95%=1.65-9.62), é um estudo com um peso superior aos outros pelo seu grande número de participantes. Deste modo, desvia os resultados globais no mesmo sentido. Analogamente, *Grant MC 2008* mostrou que a aprotinina associa-se a um maior risco de disfunção renal (OR=2.59, IC95%=1.19-5.62). A diferença de resultados observada nos diferentes estudos poderá estar relacionada com o desenho do estudo, nomeadamente com a própria definição de disfunção renal.

### Acidente vascular cerebral

Por último, o AVC é também um dos efeitos adversos preocupantes que têm associado ao uso da aprotinina. *Mangano et al* demonstrou que a aprotinina aumenta o risco de AVC quando comparada com o ácido tranexâmico, ácido aminocapróico e placebo (Mangano, Tudor et al. 2006). Em contrapartida, outros autores demonstraram não haver diferenças estatisticamente significativas no risco de AVC quando comparada com os outros tratamentos (Kristeller, Stahl et al. 2007, Lindvall, Sartipy et al. 2008, Martin, Wiesner et al. 2008, Maslow, Chaudrey et al. 2008, Bittner, Lange et al. 2009, Karkouti, Wijeyesundera et al. 2010, Riddell, Buth et al. 2013).

Esta meta-análise mostrou que a aprotinina é significativamente protetora para a ocorrência de AVC quando comparada com os outros grupos de tratamento (OR=0.32, IC95%=0.14-0.76). No entanto, quando observamos os estudos individualmente (figura 5), apenas *Sabzi 2012* (OR=0.27, IC95%=0.08-0.94) e *JH Levy 1995* (OR=0.06, IC95%= 0.01-0.55) são estatisticamente significativos ao demonstrar esta associação. Adicionalmente, estes

estudos acarretam um peso muito superior aos restantes, podendo enviesar os resultados no sentido de serem protetores. Deste modo, releu-se os estudos na tentativa de explicar esta disparidade. Nenhum dos estudos tinha sido claro na definição de acidente vascular cerebral utilizada.

Em concordância, uma meta-análise de 35 estudos randomizados que incluiu 3879 doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio não demonstrou qualquer aumento nas taxas de enfarte do miocárdio, insuficiência renal ou mortalidade com o uso da aprotinina, tendo-se, contudo, verificado uma redução na taxa de AVC neste grupo de tratamento (Sedrakyan, Treasure et al. 2004).

Por conseguinte, em virtude do AVC representar uma importante origem de morbilidade e mortalidade no pós-operatório, este achado denota grande importância clínica. Deste modo, no futuro deverá ser encorajada uma análise prospetiva superior, na qual uma definição uniforme de acidente vascular cerebral deverá ser utilizada.

Tal como os outros efeitos adversos, o estudo retrospectivo *Linden 2007* mostra que a aprotinina não é um fator independente para a morbilidade neurológica (Van der Linden, Hardy et al. 2007).

## **Limitações**

Uma das limitações deste estudo atribui-se ao fato da dose da aprotinina não ter sido um fator de inclusão/exclusão na seleção dos estudos. Diferentes doses e esquemas de tratamento podem denotar riscos distintos de efeitos adversos que, deste modo, não puderam ser estabelecidos. Uma possibilidade de ultrapassar esta limitação é produzir uma estimativa ajustada para a dose de aprotinina.

A segunda limitação a salientar prende-se com a aprotinina ter sido comparada com o ácido tranexâmico, ácido aminocapróico e o controlo como um todo (outro grupo de tratamento). Por conseguinte, os resultados poderão ter sido enviesados.

Outra limitação foi a forma discrepante com que os efeitos adversos foram avaliados nos diferentes estudos.

## **CONCLUSÕES**

Em suma, os clínicos devem estar conscientes dos riscos e benefícios da aprotinina. O seu uso na cirurgia cardíaca deve ser ponderado, tendo em conta a existência de outros agentes disponíveis eficazes, mais baratos e provavelmente mais seguros. Apesar de esta meta-análise apontar para um efeito protetor da aprotinina no AVC, as preocupações relativas à sua segurança ainda permanecem.



## BIBLIOGRAFIA

- Beckerman, Z., Y. Shopen, H. Alon, O. Cohen, R. R. Nir, Z. Adler and G. Bolotin (2013). "Coronary artery bypass grafting after aprotinin: are we doing better?" J Thorac Cardiovasc Surg 145(1): 243-248.
- Bittner, H. B., M. Lange, J. Lemke, A. Rastan and F. W. Mohr (2009). "Aprotinin-associated risks in off-pump coronary artery bypass grafting." Thorac Cardiovasc Surg 57(8): 455-459.
- Dhir, A. (2013). "Antifibrinolytics in cardiac surgery." Ann Card Anaesth 16(2): 117-125.
- Durand, M., O. Chavanon, Y. Tessier, C. Meyer, M. Casez, V. Bach, B. Maitrasse and P. Girardet (2006). "Effect of aprotinin on postoperative blood loss in off-pump coronary artery bypass surgery." J Card Surg 21(1): 17-21.
- Fergusson, D. A., P. C. Hebert, C. D. Mazer, S. Fries, C. MacAdams, J. M. Murkin, K. Teoh, P. C. Duke, R. Arellano, M. A. Blajchman, J. S. Bussieres, D. Cote, J. Karski, R. Martineau, J. A. Robblee, M. Rodger, G. Wells, J. Clinch and R. Pretorius (2008). "A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery." N Engl J Med 358(22): 2319-2331.
- Henry, D. A., P. A. Carless, A. J. Moxey, D. O'Connell, B. J. Stokes, D. A. Fergusson and K. Ker (2011). "Anti-fibrinolytic use for minimising perioperative allogeneic blood transfusion." Cochrane Database Syst Rev(3): Cd001886.
- Jakobsen, C. J., F. Sondergaard, V. E. Hjortdal and S. P. Johnsen (2009). "Use of aprotinin in cardiac surgery: effectiveness and safety in a population-based study." Eur J Cardiothorac Surg 36(5): 863-868.
- Karkouti, K., W. S. Beattie, K. M. Dattilo, S. A. McCluskey, M. Ghannam, A. Hamdy, D. N. Wijeyesundera, L. Fedorko and T. M. Yau (2006). "A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high-transfusion-risk cardiac surgery." Transfusion 46(3): 327-338.
- Karkouti, K., D. N. Wijeyesundera, T. M. Yau, S. A. McCluskey, G. Tait and W. S. Beattie (2010). "The risk-benefit profile of aprotinin versus tranexamic acid in cardiac surgery." Anesth Analg 110(1): 21-29.
- Koster, A., D. Faraoni and J. H. Levy (2015). "Antifibrinolytic Therapy for Cardiac Surgery: An Update." Anesthesiology 123(1): 214-221.
- Koster, A. and U. Schirmer (2011). "Re-evaluation of the role of antifibrinolytic therapy with lysine analogs during cardiac surgery in the post aprotinin era." Curr Opin Anaesthesiol 24(1): 92-97.

Koul, A., V. Ferraris, D. L. Davenport and C. Ramaiah (2012). "The effect of antifibrinolytic prophylaxis on postoperative outcomes in patients undergoing cardiac operations." Int Surg 97(1): 34-42.

Kristeller, J. L., R. F. Stahl, B. P. Roslund and M. Roke-Thomas (2007). "Aprotinin use in cardiac surgery patients at low risk for requiring blood transfusion." Pharmacotherapy 27(7): 988-994.

Lindvall, G., U. Sartipy, T. Ivert and J. van der Linden (2008). "Aprotinin is not associated with postoperative renal impairment after primary coronary surgery." Ann Thorac Surg 86(1): 13-19.

Mangano, D. T., I. C. Tudor and C. Dietzel (2006). "The risk associated with aprotinin in cardiac surgery." N Engl J Med 354(4): 353-365.

Marshall, L., C. Krampl, M. Vrtik, B. Haluska, R. Griffin, J. Mundy and P. Shah (2012). "Short term outcomes after cardiac surgery in a Jehovah's Witness population: an institutional experience." Heart Lung Circ 21(2): 101-104.

Martin, K., G. Wiesner, T. Breuer, R. Lange and P. Tassani (2008). "The risks of aprotinin and tranexamic acid in cardiac surgery: a one-year follow-up of 1188 consecutive patients." Anesth Analg 107(6): 1783-1790.

Maslow, A. D., A. Chaudrey, A. Bert, C. Schwartz and A. Singh (2008). "Perioperative renal outcome in cardiac surgical patients with preoperative renal dysfunction: aprotinin versus epsilon aminocaproic acid." J Cardiothorac Vasc Anesth 22(1): 6-15.

McMullan, V. and R. P. Alston (2013). "III. Aprotinin and cardiac surgery: a sorry tale of evidence misused." Br J Anaesth 110(5): 675-678.

Mouton, R., D. Finch, I. Davies, A. Binks and K. Zacharowski (2008). "Effect of aprotinin on renal dysfunction in patients undergoing on-pump and off-pump cardiac surgery: a retrospective observational study." Lancet 371(9611): 475-482.

Ortmann, E., M. W. Besser and A. A. Klein (2013). "Antifibrinolytic agents in current anaesthetic practice." Br J Anaesth 111(4): 549-563.

Pagano, D., N. J. Howell, N. Freemantle, D. Cunningham, R. S. Bonser, T. R. Graham, J. Mascaro, S. J. Rooney, I. C. Wilson, R. Cramb and B. E. Keogh (2008). "Bleeding in cardiac surgery: the use of aprotinin does not affect survival." J Thorac Cardiovasc Surg 135(3): 495-502.

Poullis, M., R. C. Landis and K. M. Taylor (2001). "Aprotinin: is it prothrombotic?" Perfusion 16(5): 401-409.

Riddell, R. E., K. J. Buth and J. A. Sullivan (2013). "The risks associated with aprotinin use: a retrospective study of cardiac cases in Nova Scotia." Can J Anaesth 60(1): 16-23.

Royston, D. (2015). "The current place of aprotinin in the management of bleeding." Anaesthesia 70 Suppl 1: 46-49, e17.

Salzman, E. W., M. J. Weinstein, R. M. Weintraub, J. A. Ware, R. L. Thurer, L. Robertson, A. Donovan, T. Gaffney, V. Bertele, J. Troll and et al. (1986). "Treatment with desmopressin acetate

to reduce blood loss after cardiac surgery. A double-blind randomized trial." N Engl J Med 314(22): 1402-1406.

Schloss, B., P. Gulati, L. Yu, M. Abdel-Rasoul, W. O'Brien, J. Von Visger and H. Awad (2011). "Impact of aprotinin and renal function on mortality: a retrospective single center analysis." J Cardiothorac Surg 6: 103.

Schneeweiss, S., J. D. Seeger, J. Landon and A. M. Walker (2008). "Aprotinin during coronary-artery bypass grafting and risk of death." N Engl J Med 358(8): 771-783.

Sedrakyan, A., T. Treasure and J. A. Elefteriades (2004). "Effect of aprotinin on clinical outcomes in coronary artery bypass graft surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials." J Thorac Cardiovasc Surg 128(3): 442-448.

Shaw, A. D., M. Stafford-Smith, W. D. White, B. Phillips-Bute, M. Swaminathan, C. Milano, I. J. Welsby, S. Aronson, J. P. Mathew, E. D. Peterson and M. F. Newman (2008). "The effect of aprotinin on outcome after coronary-artery bypass grafting." N Engl J Med 358(8): 784-793.

Van der Linden, P. J., J. F. Hardy, A. Daper, A. Trenchant and S. G. De Hert (2007). "Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: does aprotinin affect outcome?" Br J Anaesth 99(5): 646-652.

Westaby, S. (1993). "Aprotinin in perspective." Ann Thorac Surg 55(4): 1033-1041.

## ANEXO 1

### **Pranjal, 2009**

#### *A Randomized Clinical Trial Investigating the Relationship Between Aprotinin and Hypercoagulability in Off-Pump Coronary Surgery*

Este estudo prospectivo, incluiu 75 doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio sem CEC que foram recrutados e aleatoriamente randomizados em 2 grupos de tratamento. Trinta e oito doentes receberam uma dose completa modificada de aprotinina (AP). Aos restantes, nenhum tratamento foi adicionado (controlo). EAM pós-operatório foi definido como um aumento pós-operatório no nível da troponina I (5 vezes o normal) ou pelo aparecimento de ondas Q de novo às 4, 12 ou 72 h após a cirurgia. Os AVCs foram identificados com base no exame físico e confirmados por Tomografia Computadorizada (TC). A incidência de EAM e AVC nos doentes tratados com aprotinina foi menor quando comparada com o grupo controlo (1 AP vs 4 controlo e 0 AP vs 1 controlo, respetivamente). Adicionalmente, foram reportados dois óbitos, um no grupo da aprotinina e outro no grupo controlo. Nenhum episódio de insuficiência renal foi descrito.

### **Tomas, 2005**

#### *Fibrinolytic inhibitors in off-pump coronary surgery: a prospective, randomized, double-blind TAP study (tranexamic acid, aprotinin, placebo)*

Este estudo analisou prospectivamente 91 doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio sem CEC. Os participantes foram aleatoriamente incluídos em 3 grupos de tratamento. O primeiro incluiu 32 participantes que foram tratados com 1g de ácido tranexâmico (AT) antes da cirurgia, seguido de 200mg/h em infusão contínua durante o procedimento. O segundo incluiu 29 participantes que foram submetidos a aprotinina (baixa dose). Os restantes 30 formaram o grupo controlo. Com a finalidade de monitorizar os efeitos adversos, as enzimas miocárdicas (creatina quinase (CK), a isoenzima MB da creatina quinase (CK-MB), os níveis de troponina I) foram avaliadas antes da cirurgia, 8h e 24h no pós-operatório. Sinais eletrocardiográficos de isquemia do miocárdio no pós-operatório foram detetados em dois participantes: um no grupo de tratamento com aprotinina e outro no grupo controlo. Os dois grupos de tratamento não demonstraram aumento pós-operatório dos níveis de enzimas miocárdicas, em comparação com o placebo. Não foram relatadas complicações cerebrovasculares.

**Hekmat, 2004**

*Impact of tranexamic acid vs aprotinin on blood loss and transfusion requirements after cardiopulmonary bypass: a prospective, randomised, double-blind trial*

Este estudo prospectivo, randomizado, duplamente cego que teve como objetivo comparar a segurança e eficácia da aprotinina e do ácido tranexâmico em adultos submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC incluiu cento e dezoito doentes. Estes foram randomizados em dois grupos distintos de tratamento. O primeiro incluiu 60 doentes que receberam uma dose completa de aprotinina. O segundo incluiu 58 doentes tendo estes sido submetidos a um total de 2g de ácido tranexâmico. Todos os eventos clínicos adversos ou anomalias laboratoriais foram registados. Alterações eletrocardiográficas (aparecimento de novas ondas Q) e níveis da CK-MB ( $> 30$  U/l) foram usados para avaliar a incidência de EAM. Insuficiência renal aguda pós-operatória (creatinina sérica) foi igualmente avaliada. No grupo tratado com AT quatro participantes apresentaram EAM peri-operatório, enquanto o grupo tratado com AP apenas dois. A incidência de insuficiência renal aguda pós-operatória foi semelhante entre os dois grupos de tratamento. Não se observou diferenças entre os dois grupos na creatinina sérica média no momento da alta (AT:  $1.08 \pm 0.37$ mg/dl; AP:  $1.13 \pm 0.38$ mg/dl). Observou-se dois óbitos pós-operatórios no grupo submetido a AT. Em ambos, a causa de morte foi falência multiorgânica pós-operatória. Não foram relatadas complicações cerebrovasculares.

**Laub, 1994**

*The Impact of Aprotinin on Coronary Artery Bypass Graft Patency*

Este estudo prospectivo teve como um dos objetivos determinar o efeito da aprotinina na função renal. Abrangeu 32 adultos submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC que foram aleatoriamente distribuídos 2 grupos de tratamento. Um grupo incluiu 16 doentes submetidos aprotinina (dose completa), enquanto os restantes doentes formaram o grupo controlo. Quanto à ocorrência de complicações cardíacas, alterações eletrocardiográficas ou elevações das enzimas miocárdicas no pós-operatório, não se verificou diferença significativa entre os dois grupos de tratamento. Neste estudo não se observou quaisquer efeitos adversos na função renal nem diferenças estatisticamente significativas nos níveis de creatinina pós-operatórios (controlo:  $1.03 \pm 0.07$ mg/dl, AP:  $1.08 \pm 1.4$ mg/dl;  $p=0.99$ ).

**JH Lemmer Jr, 1995**

#### *Aprotinin for Coronary Artery Bypass Grafting: Effect on Postoperative Renal Function*

No âmbito de um estudo prospetivo randomizado controlado e duplamente cego, foram analisados duzentos e dezasseis doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC. Metade destes foram submetidos a aprotinina (dose completa) e os sobrantes foram incluídos no grupo controlo. A incidência de insuficiência renal pós-operatória clinicamente significativa foi semelhante em ambos os grupos, ocorrendo em 6 doentes no grupo aprotinina (5,6%) e em 5 doentes no grupo controlo (4,6%) ( $p=0,757$ ). Em relação aos níveis séricos de eletrólitos também não se verificou diferença entre os dois grupos. Adicionalmente, foram relatados 6 óbitos no grupo tratado com aprotinina e 4 óbitos no grupo placebo ( $p=0,517$ ), perfazendo uma taxa global de 4,6%.

#### ***JH Lemmer Jr, 1996***

#### *Aprotinin for Primary Coronary Artery Bypass Grafting: A Multicenter Trial of Three Dose Regimens*

Este estudo prospetivo analisou setecentos e quatro doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC. Estes foram randomizados para receber um de quatro regimes de tratamento. O primeiro incluiu 173 doentes tratado com uma dose completa de aprotinina. Os que incluíram o segundo regime (180 doentes) foram submetidos a uma baixa dose de aprotinina (metade do grupo anterior). No terceiro (173 doentes), a aprotinina foi adicionada ao circuito de *bypass* na solução de *priming* (*pump-prime only*). Por último, os restantes não foram sujeitos a nenhum tratamento (controlo). No total, verificou-se 15 óbitos (2%), não havendo diferenças significativas na mortalidade dos grupos tratados com aprotinina (dose completa (2%); baixa dose (2%); *pump-prime only* (3%)) em comparação com o grupo controlo (2%). A insuficiência renal pós-operatória ocorreu em apenas 2 participantes: 1 no grupo *pump-prime only* e 1 no grupo controlo. Em cada um dos quatro grupos de tratamento, diagnosticou-se um AVC peri-operatório. EAM foi relatado em 6% dos doentes tratados com dose completa de aprotinina (10 doentes), 7% dos tratados com baixa dose (11 doentes), 5% tratados com *pump-prime only* (9 doentes) e 4% do grupo controlo (7 doentes).

#### ***N Hayashida, 1997***

#### *Effects of minimal-dose aprotinin on coronary artery bypass grafting*

Este estudo prospetivo randomizado e duplamente cego foi realizado com o objetivo de avaliar os efeitos da baixa dose de aprotinina em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização

do miocárdio com CEC. Deste modo, 167 participantes foram randomizados em três grupos de acordo com a dose de aprotinina. O grupo A incluiu 55 doentes que foram submetidos a doses mínimas de aprotinina. O grupo B incluiu 55 doentes que receberam baixas doses de aprotinina. Os restantes formaram o grupo controlo (57 doentes). Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos na função renal em nenhum momento (clearance da creatinina no pós-operatório: 0-12h  $p=0.19$ , 12-36h  $p=0.46$ ). No total, ocorreram nove EAM peri-operatórios: cinco no grupo controlo, um no grupo A e três no grupo B. Ao longo do estudo, registaram-se três óbitos, dois no grupo controlo e um no grupo B.

***W Dietrich, 2008***

***Tranexamic Acid and Aprotinin in Primary Cardiac Operations: An Analysis of 220 Cardiac Surgical Patients Treated with Tranexamic Acid or Aprotinin***

Este estudo prospetivo, randomizado e duplamente cego, incluiu 220 participantes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio ou substituição valvular aórtica com CEC. Os doentes submetidos CRM ( $n=134$ ) foram aleatoriamente distribuídos por dois grupos de tratamento, sendo que 68 doentes receberam tratamento com ácido tranexâmico (aproximadamente 6g) e 66 com a aprotinina (dose completa). A troponina T foi quantificada no pós-operatório para avaliar enfarte agudo do miocárdio. Definiu-se insuficiência renal com base em 3 critérios: a) dependência da diálise renal pós-operatória; b) aumento da creatinina pós-operatório  $> 2$  mg/dL; c) diferença entre a concentração plasmática máxima pré e pós-operatória de creatinina  $> 0,7$  mg/dL. Não se verificou diferenças significativas entre os níveis de troponina T pós-operatórios (4h) os dois grupos de tratamento quando submetidos a CRM (AP:  $0.21 \pm 0.38$ ; AT:  $0.74 \pm 3.0$ ;  $p=0.176$ ) Observou-se um óbito em cada grupo de tratamento nos 30 dias após o procedimento. Nenhum doente desenvolveu disfunção renal, nem insuficiência renal com necessidade de diálise.

***Grant MC, 2008***

***Is Aprotinin Safe to Use in a Cohort at Increased Risk for Thrombotic Events: Results From a Randomized, Prospective Trial in Off-Pump Coronary Artery Bypass***

Neste estudo analisou-se prospectivamente 120 doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio sem CEC. Estes receberam aleatoriamente solução salina (controlo, 61 doentes) ou dose completa modificada de aprotinina (59 doentes). Durante o primeiro ano, estiveram sob monitorização cardiovascular, assim como, foi calculada a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe). A mortalidade no primeiro ano foi também registada.

Apesar de, em ambos os grupos, a TFG ter declinado significativamente nos primeiros 5 dias, a incidência de insuficiência renal aguda pós-operatória foi mais frequente nos doentes tratados com aprotinina (45,8%) do que no grupo controlo (24,6%) ( $p < 0,03$ ). Paralelamente, relatou-se um EAM pós-operatório no grupo tratado com aprotinina (1,7%) e quatro no grupo controlo (6,6%). Somente um AVC foi relatado no grupo placebo. Até um ano após o procedimento, registaram 3 óbitos no grupo da aprotinina (5,1%) e 8 no grupo controlo (13,1%), no entanto estas diferenças não foram estatisticamente significativas.

**JH Lemmer Jr, 1994**

*Aprotinin for coronary bypass operations: Efficacy, safety, and influence on early saphenous vein graft patency*

Este estudo prospetivo randomizado controlado teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da aprotinina em 216 doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC (151 CRM e em 65 reintervenção de CRM). Apenas 196 preencheram todos os critérios de seleção. Dos submetidos a CRM, 74 receberam aleatoriamente tratamento com dose completa de aprotinina e 67 solução salina (controlo). Dos submetidos a reintervenção de CRM, 23 receberam tratamento com dose completa de aprotinina. Diagnosticou-se enfarte agudo do miocárdio definitivo em 6 dos 108 doentes tratados com aprotinina e em 3 dos 108 doentes do grupo controlo. Não houve diferenças significativas na mortalidade entre os dois grupos de tratamento ( $p=0,517$ ). Dos doentes tratados com aprotinina, 6 faleceram no período de 30 dias após a cirurgia ou antes da alta hospitalar (5,6%), assim como, no grupo controlo faleceram 4 doentes (3,7%). Não se verificou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos na disfunção renal.

**PR Feindt, 1995**

*Effects of High-Dose Aprotinin on Renal Function in Aortocoronary Bypass Grafting*

Vinte doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC, foram aleatoriamente randomizados em dois grupos de tratamento. Metade destes foram tratados com dose completa de aprotinina e os restantes formaram o grupo controlo. A função renal foi avaliada no pré-operatório e nos cinco dias após a cirurgia, recorrendo à eletroforese em gel e à análise quantitativa de proteínas na urina. O nível de  $\alpha$ -microglobulina na urina foi significativamente superior no grupo de aprotinina no terceiro e quinto dia pós-operatório. De modo semelhante, as bandas de proteínas filtradas na eletroforese foram significativamente superiores no grupo da aprotinina cinco dias após a cirurgia. Não se observou diferenças nos níveis de creatinina sérica



ou urinária entre os dois grupos. Também não houve diferenças nas bandas de proteínas filtradas, no nível de albuminúria ou de proteinúria entre os grupos.

**JH Levy, 1995**

*A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of aprotinin for reducing blood loss and the requirement for donor-blood transfusion in patients undergoing repeat coronary artery bypass grafting*

Este estudo prospectivo multicêntrico, randomizado, controlado e duplamente cego foi realizado para avaliar a segurança e eficácia da aprotinina em doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC. Um total de 287 participantes foram randomizados em quatro regimes de tratamento diferentes. O primeiro incluiu 73 doentes tratados com dose completa de aprotinina. Os que incluíram o segundo regime (70 doentes) foram submetidos a uma dose baixa de aprotinina. No terceiro (72 doentes), a aprotinina foi adicionada ao circuito de *bypass* na solução de *priming* (*pump-prime only*). Os restantes não foram sujeitos a nenhum tratamento (controle). Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento na incidência de EAM definitivo, baseado em alterações do ECG (8/68 dose completa AP, 10/68 baixa dose AP, 6/70 *pump-prime only*, 8/67 controle). A incidência de insuficiência renal pós-operatória foi semelhante entre os grupos de tratamento: 19 dos 215 doentes tratados com aprotinina (8,8%) e 6 dos 72 doentes do grupo controle (8,3%) foram diagnosticados com insuficiência renal, insuficiência renal aguda ou disfunção renal no pós-operatório. No total foram diagnosticados seis AVCs: cinco pertenciam ao grupo controle, e um ao grupo *pump-prime only*. Não se observaram diferenças estatisticamente significativas na mortalidade entre os grupos de tratamento ( $p=0,252$ ), embora a incidência tenha sido maior no grupo de baixa dose (11%). Foram registados 15 óbitos nos grupos de tratamento com aprotinina (7%) e 5 no grupo controle (7%).

**DP Taggart, 2003**

*A randomized trial of aprotinin (Trasylol) on blood loss, blood product requirement, and myocardial injury in total arterial grafting*

Neste estudo prospectivo randomizado controlado duplamente cego, 70 doentes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC foram randomizados em dois grupos: 34

doentes receberam solução salina (controlo) e 36 doentes foram tratados com dose completa de aprotinina. O diagnóstico de lesão miocárdica foi baseado em alterações eletrocardiográficas em série, alterações da CK-MB sérica e das troponinas T. Alterações na função renal foram baseadas nos valores da creatinina sérica. No total registaram-se dois EAM peri-operatórios (3%), um em cada grupo. Quanto à disfunção renal pós-operatória, verificou-se ao 5º dia uma creatinina sérica superior a 2 mg/L em 4 doentes no grupo tratado com aprotinina e 2 no grupo controlo.

**A Faulí, 2005**

*Kidney-specific proteins in patients receiving aprotinin at high- and low-dose regimens during coronary artery bypass graft with cardiopulmonary bypass*

O principal objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da aprotinina na função renal quando utilizada na cirurgia cardíaca de revascularização do miocárdio com CEC. Sessenta participantes foram incluídos no estudo e randomizados em 3 grupos de vinte. Um grupo recebeu uma dose mínima de aprotinina, outro uma dose completa de aprotinina e os restantes formaram o grupo controlo. No pré-operatório, todos os doentes tinham níveis normais de creatinina sérica,  $\alpha$ -microglobulina e  $\beta$ -N-acetilglucosaminidase ( $\beta$ -NAG). Nos três grupos, a  $\alpha$ -microglobulina e a excreção de  $\beta$ -NAG aumentaram significativamente durante a cirurgia e permaneceram significativamente elevados no pós-operatório, tendo recuperado os valores pré-operatórios 40 dias após a cirurgia. Os níveis plasmáticos de creatinina mostraram-se sempre dentro dos valores normais, nos três grupos, nos momentos registrados.

**F Sabzi, 2012**

*Low dose aprotinin increases mortality and morbidity in coronary artery bypass surgery*

Este estudo prospetivo randomizado controlado duplamente cego teve como objetivo investigar se uma baixa dose de aprotinina causava maior morbilidade e mortalidade quando usada na cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC. Assim, 653 participantes foram randomizados para 2 grupos de tratamento: controlo (380 doentes) ou dose mínima aprotinina (273 doentes). O diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio foi feito com base nas alterações do ECG e na elevação das isoenzimas cardíacas ou troponinas. Considerou-se disfunção renal pós-operatória a partir de níveis de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl ou um aumento em relação aos valores pré-operatórios de pelo menos 0,5 mg/dl. Complicações cerebrovasculares incluíram AVC e coma. A taxa de AVC (1,1% AP vs 4% controlo), EAM (6% vs 3%), mortalidade

(6% vs 2%) e disfunção renal (7% vs 2%) foram estatisticamente diferentes entre os dois grupos ( $P < 0,05$ ).

**NMH Ghaffari, 2011**

*Evaluation and Comparison of Using Low Dose Aprotinin and Tranexamic Acid in CABGS: A Double –Blinded, Prospective, Randomized Study of 150 Patients*

Neste estudo prospectivo randomizado controlado duplamente cego, 150 participantes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC foram randomizados em três grupos de tratamento. Cada grupo de tratamento incluiu 50 doentes. Um grupo foi tratado com a dose mínima de aprotinina, outro com ácido tranexâmico (1g adicionado ao circuito de bypass e 1g após descontinuação), enquanto o terceiro grupo não foi submetido a nenhum tratamento (controle). Complicações pós-operatórias como EAM (aumento das enzimas miocárdicas, alteração no ECG e na alteração da fração de ejeção), complicações neurológicas (história clínica, exame físico e TC) e disfunção renal (níveis de creatinina sérica elevados e débito urinário  $< 0,5 \text{ cc/min}$ ) foram estudadas. No total verificaram-se 8 casos de EAM pós-operatório: 4 no grupo controle, 2 no grupo tratado com aprotinina e 2 no grupo tratado com ácido tranexâmico ( $p=0,730$ ). Diagnosticaram complicações neurológicas num doente no grupo controle e outro no grupo tratado com aprotinina. Adicionalmente, foram relatados quatro casos de disfunção renal (2 grupo AT, 1 grupo AP, 1 grupo controle). Não se verificou nenhum óbito neste estudo.

**EL Alderman, 1998**

*Analyses of coronary graft patency after aprotinin use: results from the international multicenter aprotinin graft patency experience (image) trial*

Este estudo prospectivo englobou um total 870 participantes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC. Foram aleatoriamente divididos em dois grupos de tratamento: 434 doentes para o grupo controle e 436 doentes para o grupo tratado com uma dose completa de aprotinina. O diagnóstico definitivo de enfarte agudo do miocárdio baseou-se nos seguintes critérios: a) ondas Q de novo em duas derivações consecutivas; b) Bloqueio de ramo esquerdo de novo; c) evidência de necrose na autópsia. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de tratamento na prevalência de enfarte agudo do miocárdio definitivo ( $p=0,47$ ). No grupo tratado com aprotinina diagnosticaram 12 EAM (2,9%) e no grupo controle 16 EAM (3,8%). Foram registados seis óbitos no grupo da aprotinina (1,4%) e sete no grupo controle (1,6%).